

- [ 16] LOZANO J SAADAT E LI X et al Magnetic resonance T(1 rho) imaging of osteoarthritis: a rabbit ACL transection model [ J]. Magn Reson Imaging 2009 27(5): 611—616
- [ 17] LIX BENJAMIN MA C LINK T M et al In vivo T(1 rho) and T(2) mapping of articular cartilage in osteoarthritis of the knee using 3TMR[ J]. Osteoarthritis Cartilage 2007 15(7): 789—797
- [ 18] FOITTE R H G BLACK B R C L E ROY New techniques in articular cartilage imaging [ J]. Clin Sports Med 2009 28(1): 77—94
- [ 19] TRATING S MAMISCH T C WELSCH G H et al Quantitative T2 mapping of matrix associated autologous chondrocyte transplantation at 3 Tesla: an in vivo crosssectional study [ J]. Invest Radiol 2007 42(6): 442—448
- [ 20] Y X I A Magic—angle effect in magnetic resonance imaging of articular cartilage—A review [ J]. Invest Radiol 2006 35: 602—621
- [ 21] DOMAYER S E KUTSCHA—LISBERG F WELSCH G et al T2 mapping in the knee after microfracture at 3.0T: correlation of global T2 values and clinical outcome: Preliminary results [ J]. Osteoarthritis Cartilage 2008 16(8): 903—908
- [ 22] HEYMER A HADDAD D WEBER M et al Iron oxide labeling of human mesenchymal stem cells in collagen hydrogels for articular cartilage repair [ J]. Biomaterials 2008 29(10): 1473—1483
- [ 23] JING X H YANG L DUAN X et al In vivo MR imaging tracking of magnetic iron oxide nanoparticle labeled engineered autologous bone marrow mesenchymal stem cells following intra-articular injection [ J]. Joint Bone Spine 2008 75(4): 432—438
- [ 24] SZAFER A ZHONG J ANDERSON A W et al Diffusion-weighted imaging in tissues: theoretical models [ J]. NMR Biomed 1995 8(7/8): 289—296
- [ 25] MLYNARIK V SULZBACHER J BITTSANSKY M et al Investigation of apparent diffusion constant as an indicator of early degenerative disease in articular cartilage [ J]. Magnetic Resonance Imaging 2003 17(4): 440—444
- [ 26] FRIEDRICH K M MAMISCH T C et al Diffusion-weighted imaging for the follow-up of patients after matrix-associated autologous chondrocyte transplantation [ J]. Eur J Radiol 2009 2008 07 20 receive http://www.sciencedirect.com/science?\_ob=ArticleURL&\_udi=B6T6F-4VH332T-1&\_use=10&\_rloc=1&\_ft=1&\_orig=search&\_sort=dk&\_docanchor=&view=1&\_searchStrId=1164198092&\_runOrigin=scholar.google&\_acc=C00050221&\_version=1&\_urlVersion=0&\_useId=10&md5=68dad17168324b8787165d05cb4b568

(收稿日期: 2009—05—27 编辑: 蔡欣)

# 铁调素药物研究现状和应用前景

李艳伟<sup>1</sup>, 赵晋英<sup>1</sup>, 钱忠明<sup>2</sup>

<sup>1</sup>邵阳医学高等专科学校解剖教研室 (湖南邵阳 422001); <sup>2</sup>香港理工大学应用生物和化学科技学系 (香港红磡 999077)

铁代谢紊乱性疾病影响着数以亿计人口, 最为人们所熟知的是, 铁缺乏可引起缺铁性贫血, 而铁过多将导致血色素沉着症。近年来研究表明铁代谢紊乱造成的危害并不局限于此, 机体多种疾病的发生与铁过载有关, 如神经退行性疾病<sup>[1]</sup>、铁源性心脏病<sup>[2]</sup>和肝纤维化<sup>[3]</sup>等。原因是过量的铁可促发大量自由基产生, 引起组织损伤。临床常采用放血疗法或给予去铁敏等铁螯合剂治疗, 然而长期跟踪显示此种疗法并不能从根本上治疗铁过载性疾病, 且副作用很大<sup>[4]</sup>。因此, 寻找和开发治疗铁过载性疾病的有效新药成为一项刻不容缓的任务。2001年, Park和Pigeon等同时发现了一种铁负性调节激素——铁调素 (hepcidin, Hpc), 现已证实 Hpc可与十二指肠上皮细胞和巨噬细胞表面的膜铁转运蛋白 (ferroportin, Fp1) 结合, 诱导 Fp1 内吞并降解, 从而减少十二指肠铁吸收和巨噬细胞铁释放, 降低血清铁含量, 最终降低机体铁水平<sup>[5]</sup>。另外 Hpc对维持铁稳态起重要作用的肠上皮细胞、巨噬细胞及骨髓的其他铁转运蛋白的表达也有调节作用<sup>[1]</sup>。随着人类对 Hpc在铁代谢中作用的认识, 将其开发为治疗铁过载性疾病的新药已成为研究的焦点。本文将就 Hpc药物研究现状和应用前景作一综述。

## 1 hepcidin药物研究现状

Hpc作为铁负性调节激素, 其本身可成为一种降低机

体铁水平的外源性药物用来治疗铁过载疾病。目前主要通过三种途径获得 Hpc: 高效液相色谱法从尿液中提取、人工化学合成及基因工程制药。

1.1 高效液相色谱法 (high performance liquid chromatography, HPLC) 人体 Hpc主要由肝脏合成, 在血液发挥作用, 最后随尿液排出。HPLC是目前分离、纯化有机化合物的有效方法之一。2001年 Park等利用 HPLC从人类尿液中分离出的 Hpc有 20、22和 25 个氨基酸多肽 3种形式, 其中 20和 25 个氨基酸的多肽是 Hpc的主要存在形式。后来, HPLC就成为有效分离 Hpc的经典方法被广为应用。2002年, 笔者实验室也应用该技术从人尿液中成功分离得到 Hpc并申请了专利——“Hpcidin(海魄喜定)在制药中的应用”, 将 Hpc用作制备治疗铁代谢紊乱疾病药物的静脉注射剂。但采用 HPLC从尿液分离的 Hpc含量少, 只能满足科研工作需要, 尚无法批量生产满足临床使用。

1.2 人工化学合成 Hpc在人体合成过程中, 首先产生一个由 84 个氨基酸组成的前体多肽, 包含一个信号肽; 信号肽降解后形成有 60 个氨基酸的多肽; 最后由 N端降解生成仅含有 20多个氨基酸的, 具有不同生物活性的小肽分子。这使采用人工化学合成 Hpc成为可能。目前国际上已有多家研究机构可以人工合成 Hpc<sup>[6]</sup>。Hpc具有单一的发夹结

构, 在它的两臂间是 4 个二硫键形成的梯样结构, 在合成过程中主要的难度就是此二级结构的正确配对。由于人工化学合成过程工序繁杂, 且产量极低, 只能满足科研工作的需要, 同样无法满足临床应用。

1.3 基因工程制药 自 20 世纪 70 年代基因工程诞生以来, 其迅猛发展使人们能够方便、有效地生产许多以往难以大量获得的物质, 甚至可以创造出自然界中不存在的生物活性物质。由于 HPLC 和人工化学合成的局限性, 目前采用基因工程技术合成重组 H<sub>epc</sub> 成为各国研究开发的主流, 只可惜目前尚未有成品面世, 多数研究还在实验室进行。

1.3.1 国外研究现状 2006 年 Wallace 等将 H<sub>epc</sub> cDNA 整合到 pCDNA3.1/myc-HisA 表达载体, 然后通过质粒转染人胚胎瘤细胞 HEK-293 主要提取纯化得到具有抗微生物活性的 H<sub>epc</sub> 25<sup>[7]</sup>。2008 年 Gagliardo 和他的同事成功将人和小鼠的 H<sub>epc</sub> 基因整合到大肠杆菌质粒中, H<sub>epc</sub> 以 一种铁硫蛋白的形式表达在了大肠杆菌中, 从中分离出 H<sub>epc</sub> 恢复其 4 个二硫键和二级结构<sup>[8]</sup>。这种重组 H<sub>epc</sub> 与天然 H<sub>epc</sub> 具有相同的活性, 可结合巨噬细胞表面的 FP1 并诱导其降解, 同样也具有抗微生物活性。SRINIVASULU 等<sup>[9]</sup> 采用同样的方法也合成了重组日本鲋 H<sub>epc</sub> 而 KOLARAKI 等<sup>[10]</sup> 将 H<sub>epc</sub>25 和 H<sub>epc</sub>20 基因构建质粒转染毕赤酵母菌实现了稳定表达, 其中重组 his-H<sub>epc</sub>25 与天然形式活性相同, 具有很高的应用价值。

1.3.2 国内研究现状 张怀等<sup>[11-13]</sup> 根据大肠杆菌密码子偏好性, 化学合成了人 H<sub>epc</sub> 的基因序列, 并构建了 H<sub>epc</sub> 的融合表达载体 PET-hpc。PET-hpc 在大肠杆菌 BL21 (DE3) 中表达的 H<sub>epc</sub> 融合蛋白以包涵体形式存在, 通过优化诱导表达条件, 该融合蛋白表达水平显著提高, 占总蛋白的 25.2%。该包涵体经 1% Triton X 100 洗涤后溶于 8 mol/L 尿素, 经金属整合层析进行纯化, 所得融合蛋白纯度大于 95%。酶切后所得重组 H<sub>epc</sub> 经抑菌圈试验检验, 对枯草芽胞杆菌具有抗菌活性。LC-ESI-MS 与圆二色光谱检测显示该重组 H<sub>epc</sub> 与天然 H<sub>epc</sub> 相对分子量相同、二级结构相似。王元忠等<sup>[14]</sup> 将小鼠 HEP1 和 HEP2 基因构建到高效的真核表达载体 pCDNA3 上, 并实现了其在 NH<sub>3</sub>T3 细胞中的稳定表达。次年他们将 HEP1 和 HEP2 基因真核表达载体分别稳定转染小鼠巨噬细胞系 RAW264.7 细胞, 发现 RAW264.7 细胞铁储存增加了 1.65 倍, 而铁释放分别减少了一半<sup>[15]</sup>。在笔者实验室为了提高表达量, 利用缺陷性腺病毒作为基因载体, 将 H<sub>epc</sub> 基因重组入腺病毒中, 也进行了重组 H<sub>epc</sub> 的研究。载体系统 Adeasy-1 是缺陷性腺病毒的骨架质粒, 通过穿梭质粒 Ad-track-CMV 将外源性基因与病毒骨架整合, 从而包装出具有广泛感染性的重组腺病毒。包装成功的重组腺病毒在一般的细胞内不能复制, 具有安全、高效、简单易行等优点。目前该研究成果已经申报了国家专利, 并且正在广泛开展铁代谢紊乱疾病治疗的临床前研究。

## 2 H<sub>epc</sub> 治疗铁过载疾病的应用前景

2.1 遗传性血色素沉着症 遗传性血色素沉着症 (hereditary hemochromatosis HH) 是一种常染色体隐性遗传病, 主要

表现为十二指肠过度吸收铁, 引起高铁血症和肝、脾等多器官铁沉积, 及由此导致多器官功能衰竭。根据其突变基因的不同, 分为 I ~ IV 类。大多数 HH 是血色病基因 (hemochromatosis gene HFE) 的 C282Y 突变所致的 HH<sub>I</sub> 型。HFE 突变导致 HH 的机制尚不清楚, 但近来研究发现似乎与 H<sub>epc</sub> 有关: 2003 年, Merryweather-Clarke 等报道 HFE 基因敲除所致 HH 小鼠肝细胞 H<sub>epc</sub> mRNA 水平降低; HFE 突变引起的 HH 患者, 肝组织 H<sub>epc</sub> mRNA 血液和尿液 H<sub>epc</sub> 水平也是降低的, 且 H<sub>epc</sub> 降低程度与 HH 表型的严重程度相关; 在转染 H<sub>epc</sub> 基因的 Hfe<sup>-/-</sup> 小鼠, H<sub>epc</sub> 组成性表达确实能防止 Hfe<sup>-/-</sup> 小鼠的铁超负荷。HH<sub>II</sub> 型, 即青少年血色素沉着症 (juvenile hemochromatosis JH) 是一种罕见的, 比 HH<sub>I</sub> 型更为严重的血色素沉着症, 由 HJV 突变引起, 发病年龄早且进展迅速, 研究显示受累个体尿液 H<sub>epc</sub> 水平是降低的<sup>[16]</sup>。且报道显示有 2 例 JH 家族存在 H<sub>epc</sub> 基因纯合突变 (93 delC 和 166 C→T), 另 1 例 JH 患者有一种新的 H<sub>epc</sub> 基因纯合突变 (C70R)<sup>[17]</sup>。目前已确定人 H<sub>epc</sub> 基因的纯合子突变能导致 JH 并把这型 JH 命名为 HH<sub>III</sub> B 型, 而由 HJV 突变所致的 JH 被命名为 HH<sub>III</sub> A 型, H<sub>epc</sub> 可能在 HH<sub>III</sub> A 的发病中扮演重要角色。总之, 在 HH 发病中均有 H<sub>epc</sub> 的减少, 从而导致了铁吸收的增加。因此, 在治疗 HH 时, 给予外源性 H<sub>epc</sub> 可以起到很好的治疗作用。

2.2 铁相关神经退行性疾病 1991 年钱忠明等就已发现脑铁失调及铁诱导的氧化应激, 是某些神经退行性疾病——帕金森病 (PD) 和老年性痴呆 (AD) 等的重要诱因。2003 年, 他们在“柳叶刀”发表了一篇题为“*Iron misregulation in the brain: a primary cause of neurodegenerative disorders*”的研究论文, 对脑铁失调是神经退行性疾病主要诱因之一的观点做了详细论述。时隔 4 年他们在“*Progress in Neurobiology*”上再次发表文章“*Brain iron metabolism neurobiology and neurochemistry*”, 更为详尽地阐述了铁代谢蛋白异常表达是脑铁增高的主要原因。而增高的脑铁启动机体级联放大机制, 最终导致神经元死亡, 诱发一系列神经退行性疾病。而降低脑铁含量的方法和药物可以起到防治铁相关神经退行性疾病的效果<sup>[1]</sup>。脑铁代谢与外周铁代谢有共同点, 但较外周更为复杂。资料显示<sup>[18]</sup>, H<sub>epc</sub> 在脑组织表达有物种特异性, 鲑鱼、野鸽脑组织不表达 H<sub>epc</sub> 而黑鲟脑组织微量表达, 小鼠脑组织在嗅球、皮层、海马、下丘脑、小脑、脑桥、脊髓、背根神经节等部位均表达 H<sub>epc</sub>。人类脑组织是否表达 H<sub>epc</sub> 尚无报道。研究表明炎症刺激可诱导肝脏 H<sub>epc</sub> 的表达, 笔者实验室研究显示脂多糖诱导的脑炎症反应时, 大脑皮层及黑质 H<sub>epc</sub> 的表达升高<sup>[19]</sup>。关于 H<sub>epc</sub> 在脑中的作用, 国内外鲜有报道, 付丽娟等<sup>[20]</sup> 发现侧脑室注射 H<sub>epc</sub> 可使不同脑区脑组织 FP1、二价金属离子转运体 (divalent metal transporter 1, DMT1) 表达改变, 其作用可能因部位而不同, 体外研究还发现 H<sub>epc</sub> 可促进神经元摄铁。基于 H<sub>epc</sub> 在外周有降低机体铁水平的作用, 因此它有望成为一种治疗脑铁沉积引起的神经退行性疾病的新药。

2.3 铁源性心脏病 1981 年 Dr. Jerome Sullivan 提出了“铁源性心脏病”假说, 认为铁储存与心脏病发病之间存在联系, 解释了男女性冠心病 (coronary heart disease, CHD) 发病率

与死亡率的差异。根据这个理论,女性绝经前低铁贮存使得CHD患病率相对较低,绝经后随铁储存增加发病率上升。心脏铁代谢与肝脏等其他器官铁代谢类似,冠心病、心肌梗血一再灌注损伤、心力衰竭、心肌梗死、心肌移植排斥反应及阿霉素所致心脏损伤等疾病的发生都与心脏铁过多或机体铁过多有关,都可以归为“铁源性心脏病”的范围,降低心脏铁沉积可以防治这些心脏病<sup>[2]</sup>。早在2000年,Krause等就已证实心脏可以表达HepC。MERLE等<sup>[21]</sup>的研究也显示心脏表达HepC并且缺氧和炎症可以诱导其表达升高。笔者实验室的研究证实心脏含有HepC的作用靶点FP1。因此,外源性HepC用于治疗铁源性心脏病具有很大的可行性。但目前尚无这方面的研究和报道,这将会是今后研究的重点内容。

2.4 伴铁沉积的慢性肝脏疾病除HH外,临床上尚有多种导致肝纤维化的慢性肝病伴有肝脏铁沉积。这些疾病包括:酒精性肝硬化、慢性丙型肝炎、恶性肝脏肿瘤及地中海贫血等。一项针对非裔美国人原发性肝脏铁沉积发病危险因素的调查发现,酗酒、慢性丙肝均是高危因素<sup>[22]</sup>。日本学者FUJITA等<sup>[23]</sup>长期致力于慢性丙肝与肝铁沉积关系的研究,发现慢性丙肝患者肝脏铁沉积引起的氧化应激损伤,不仅可导致肝纤维化,而且可以损伤DNA使慢性丙肝更易转为肝癌。他们采用间断静脉放血使机体损失血液的同时减少铁含量,对治疗慢性丙肝患者铁沉积有效。慢性肝病患者肝脏铁沉积的原因一直不清,自发现HepC以来,似乎找到了其原因所在。HARRISON FNDIK等<sup>[24]</sup>研究表明酗酒可下调HPC转录,肠道铁转运蛋白表达增加,促进肠道铁吸收,最终导致肝脏铁沉积。检测血液中HepC的前体蛋白Pro-HPC的含量可以反映HepC的多少。NAGASHIMA等<sup>[25]</sup>研究发现慢性丙肝患者血清Pro-HepC浓度明显下降,且在肝硬化患者中更为显著,与机体铁含量呈负相关,因此推测肝脏HepC表达降低在慢性丙肝患者肝铁沉积最终导致的肝纤维化的发病中起重要作用。TANNO等<sup>[26]</sup>也发现地中海贫血患者肝脏HepC表达同样下降。因此,补充外源性HepC可以很好地降低慢性肝病患者的肝脏铁含量,延缓疾病的进展及并发症的发生。目前尚未见研究报道,但可以预测HPC的应用将会使这些伴有铁沉积的慢性肝脏病的治疗得到很大的改善。

### 3 HepC在鱼类养殖业中的应用前景

除了在多种哺乳动物包括人、小鼠、大鼠、牛、猪、狗等中成功克隆到HepC DNA外,在鱼类也发现有HPC的存在,包括狼鲈、青鳉、虹鳟鱼、日本鲱鱼、美洲拟鲈、大西洋鲑、斑马鱼、鲑鱼、鲈鱼和红海鲷等<sup>[27]</sup>。HepC在机体的作用除了作为铁负性调节激素外,还是一类新颖的小分子抗菌多肽,属于防卫素蛋白家族,是机体天然免疫的重要效应分子,具有抑制真菌、细菌及原生动物生长的作用。HPC可以抑制大肠杆菌、嗜水气单孢菌、绿脓杆菌和曲霉菌的生长繁殖,但对酵母菌不表现活性。在各种促炎因子作用下,HPC主要由肝脏合成,Courselaud等(2003)认为大量的HepC随血液循环到达炎症处,与病原体细胞膜表面特殊受体结合,破坏膜的完整性,阻断呼吸链,从而起到杀菌作用。HepC是机体尤其是鱼类抵御病原微生物入侵的第一道防线,具有广谱的

抗菌活性。根据HepC的抗菌特性,它本身有望成为一种新型的天然抗菌药物在鱼类养殖业中得到广泛应用。

### 4 展望

铁代谢紊乱疾病困扰着数以亿计的患者,传统治疗方法和药物始终未起到很好的效果,自从认识到HepC在维持机体铁稳态中的作用以来,可以预测HPC作为药物用于治疗铁过载相关疾病,具有很大的应用价值。将HepC相关药物成功开发为治疗铁过载相关疾病的新药已成为当今科学研究的焦点。相信在不久的将来,HPC相关药物会很快问世,造福人类。

### 参考文献

[1] KEY QIAN ZM. Brain iron metabolism neurobiology and neurochemistry [J]. Prog Neurobiol 2007; 83(3): 149—173

[2] SULLIVAN JL, MASCIARELLI L. Current status of the iron hypothesis of cardiovascular diseases [J]. Recent Prog Med 2007; 98(7/8): 373—377

[3] DEUGNER Y, TURLIN B. Pathology of hepatic iron overload [J]. World J Gastroenterol 2007; 13(35): 4755—4760

[4] BARTON JC. Chelation therapy for iron overload [J]. Curr Gastroenterol Rep 2007; 9(1): 74—82

[5] NEMETH E, TUTTLE MS, ROWELSON J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization [J]. Science 2004; 306(5704): 2090—2093

[6] LAUTH X, BABON JJ, STANNARD JA, et al. Bass hepcidin synthesis, solution structure, antimicrobial activities and synergism, and in vivo hepatic response to bacterial infections [J]. J Biol Chem 2005; 280(10): 9272—9282

[7] WALLACE DF, JONES MD, PEDERSEN P, et al. Purification and partial characterization of recombinant human hepcidin [J]. Biochimie 2006; 88(1): 31—37

[8] GAGLIARDO B, FAYEA, JAOUEN M, et al. Production of biologically active forms of recombinant hepcidin, the iron-regulatory hormone [J]. FEBS J 2008; 275(15): 3793—3803

[9] SRINIVASULU B, SYVITSKIR, SBJK, et al. Expression, purification and structural characterization of recombinant hepcidin, an antimicrobial peptide identified in Japanese flounder Paralichthys olivaceus [J]. Protein Expr Purif 2008; 61(1): 36—44

[10] KOLARAKIY, MARINUM, SAMUTAKIM, et al. Iron regulatory and bactericidal properties of human recombinant hepcidin expressed in Pichia pastoris [J]. Biochimie 2008; 90(5): 726—735

[11] 张怀, 袁其朋, 朱亚平, 等. 人Hepcidin融合表达载体的构建及在大肠杆菌中的表达 [J]. 中国生物工程杂志, 2005; 25(3): 44—48

[12] 张怀, 袁其朋, 朱亚平, 等. 重组Hepcidin融合蛋白的金属螯合亲和层析纯化 [J]. 北京化工大学学报, 2005; 32(6): 15—19

[13] 朱亚平, 袁其朋, 张怀, 等. 重组hepcidin的分离纯化及鉴定 [J]. 微生物学通报, 2006; 33(4): 129—133

[14] 王元忠, 周新建, 钟小林, 等. HEP1和HEP2真核表达载体的构建及其在NH3T3细胞中的表达 [J]. 第三军医大学学报, 2005; 27(10): 834—836

[15] 王元忠, 陈彬, 廖荣露, 等. HEP1和HEP2基因的稳定转染促进RAW264.7细胞铁滞留 [J]. 第三军医大学学报, 2006; 28(17): 1772—1774

- [ 16 ] PAPANKOLAOU G SAMUEL S ME LUDWIG EH et al Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1 q-linked juvenile hemochromatosis [ J ]. Nat Genet 2004 36 (1): 77—82
- [ 17 ] ROETTO A DARAD F FORPORATO P et al Screening hepcidin for mutations in juvenile hemochromatosis: identification of a new mutation (C70R) [ J ]. Blood 2004 103 (6): 2407—2409
- [ 18 ] 孟共林, 李艳伟, 郭兴. 脑铁代谢相关蛋白研究进展 [ J ]. 神经解剖学杂志, 2008 24 (4): 443—446
- [ 19 ] WANG Q DU F QIAN ZM et al Lipopolysaccharide induces a significant increase in expression of iron regulatory hormone hepcidin in the cortex and substantia nigra in rat brain [ J ]. Endocrinology 2008 149 (8): 3920—3925
- [ 20 ] 付丽娟, 段相林, 于鹏, 等. 铁调素在小鼠脑内的表达及其对膜铁转运蛋白 1 和二价金属离子转运体 1 表达的影响 [ J ]. 解剖学报, 2007 38 (3): 265—270
- [ 21 ] MERLE U FEN E GEHRKE S G et al The iron regulatory peptide hepcidin is expressed in the heart and regulated by hypoxia and inflammation [ J ]. Endocrinology 2007 148 (6): 2663—2668
- [ 22 ] BARTON JC ACTION R T RIVERSEA et al Genotypic and Phenotypic heterogeneity of African Americans with Primary iron overload [ J ]. Blood Cells Mol Dis 2003 31 (3): 310—319
- [ 23 ] FUJITA N SUGMOTO R MA N et al Comparison of hepatic oxidative DNA damage in patients with chronic hepatitis B and C [ J ]. J Viral Hepat 2008 15 (7): 498—507.
- [ 24 ] HARRISON FNDIK DI SCHAFER D KLENE et al Alcohol metabolism—mediated oxidative stress down—regulates hepcidin transcription and leads to increased duodenal iron transporter expression [ J ]. J Biol Chem 2006 281 (32): 22974—22982
- [ 25 ] NAGASHIMAM KUDOM CHUNG H et al Regulatory failure of serum prohepcidin levels in patients with hepatitis C [ J ]. Hepatology 2006 36 (4): 288—293
- [ 26 ] TANNO T BHANU N V ONEAL P A et al High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin [ J ]. Nat Med 2007 13 (9): 1096—1101
- [ 27 ] 李素萍, 付玉明, 常彦忠, 等. Hepcidin 在哺乳类及鱼类中的表达和作用 [ J ]. 四川动物, 2007 26 (1): 221—223

(收稿日期: 2009—04—04 编辑: 王冰)

## 输卵管镜在不孕症诊治中的价值

朱晓芳<sup>▲</sup>, 闻安民

广东省人民医院, 广东省医学科学院妇产科—生殖医学中心 (广州 510080)

不孕的概念一般定义为一年内正常性生活未避孕而未受孕者, 如果有相关病史或者女性 > 35 岁则可以缩短诊断时间<sup>[1]</sup>, 而输卵管因素不孕是女性不孕症中最常见的原因之一, 12% 不孕夫妇属输卵管因素<sup>[2]</sup>, 输卵管不仅是精子和卵子的通道及结合场所, 还具有极为复杂而精细的生理功能。临床上常用的输卵管检查方法只能检查输卵管的通畅情况, 因此输卵管功能状态的正确评价在女性不孕症诊治中十分关键, 本文就输卵管镜在输卵管性不孕诊治中的价值进行综述。

### 1 输卵管在受孕过程中的作用

输卵管是女性生殖系统的主要组成部分之一, 具备卵子摄取、精子获能、卵子受精、受精卵发育及运输等生理作用。精子在输卵管中的运行受到输卵管的蠕动与反蠕动、输卵管上皮细胞的纤毛摆动及输卵管液的流动和逆流等活动的影响, 同时成熟卵泡排出后, 依靠输卵管系膜及卵巢固有韧带的收缩, 输卵管就近将卵子拾入, 正常情况下卵子在壶腹部等待受精, 依靠输卵管的蠕动及纤毛摆动, 受精卵逐步向宫腔移动而种植在子宫内膜。

### 2 目前临床常用的输卵管通畅程度检查方法

2.1 输卵管通液术 输卵管通液术是术者根据术中推注阻力及患者腹痛情况来判断输卵管通畅程度, 其准确率仅为 80% 左右<sup>[3]</sup>。B超下输卵管通液术观察通过输卵管时的影像及子宫直肠窝积液等情况判断输卵管通畅度, 较单纯输卵管通液更准确。吕彦利等<sup>[4]</sup>认为 B超下双氧水输卵管造影

不仅可以明确输卵管的通畅情况及阻塞位置, 而且还可以起到药物和机械双重的疏通输卵管作用。

2.2 子宫输卵管碘油造影 子宫输卵管碘油造影 (hysterosalpingography HSG) 可以对子宫位置、宫腔形态、子宫内膜情况、输卵管形态、输卵管内膜情况及管腔是否通畅进行判断, 还可以根据造影剂在盆腔内的弥散程度了解有无输卵管远端周围组织的粘连, 并且对轻度的输卵管炎症和粘连有一定的治疗作用。

KHALAF 等<sup>[2]</sup>研究指出 HSG 在对输卵管阻塞的诊断中其敏感度为 65%, 特异度为 83%, 既显示了输卵管的情况, 同时也提示宫腔内的情况。2006 年 KITILLA<sup>[5]</sup>在 294 例行 HSG 检查患者中, 得出 HSG 真阳性率达 89%, 但 25% HSG 诊断的近端阻塞最终证明是畅通的, 14% HSG 诊断为畅通者在输卵管术中证实仍存在病变, 假阴性率为 10%。HSG 在诊断输卵管畅通与否则虽存在一定缺陷, 如假阳性率偏高, 尤其是在诊断近段输卵管阻塞时, 但作为一种筛查的手段, HSG 便捷、无创、廉价, 仍然是目前国内公认的首选筛查方式。

2.3 腹腔镜 腹腔镜诊断和腹腔镜下输卵管通液可用于直接观察内生殖器和获知输卵管的通畅程度, 了解有无盆腔粘连、盆腔结核、子宫内膜异位症等病变及其范围和程度; 还可通过活检了解其病理情况及卵巢功能, 获得可靠的诊断。AHMAD 等<sup>[6]</sup>对远端输卵管腹腔镜术和开腹手术做了 Meta 分析, 25% 的不孕症存在输卵管阻塞。但腹腔镜检查不能了解宫腔及输卵管管腔情况, 且为有创检查。

临床通常只选择以上三种方法中的一种, 仅仅局限于输卵管的通畅程度, 不能直视输卵管内部结构, 且存在一定的

▲汕头大学医学院硕士研究生